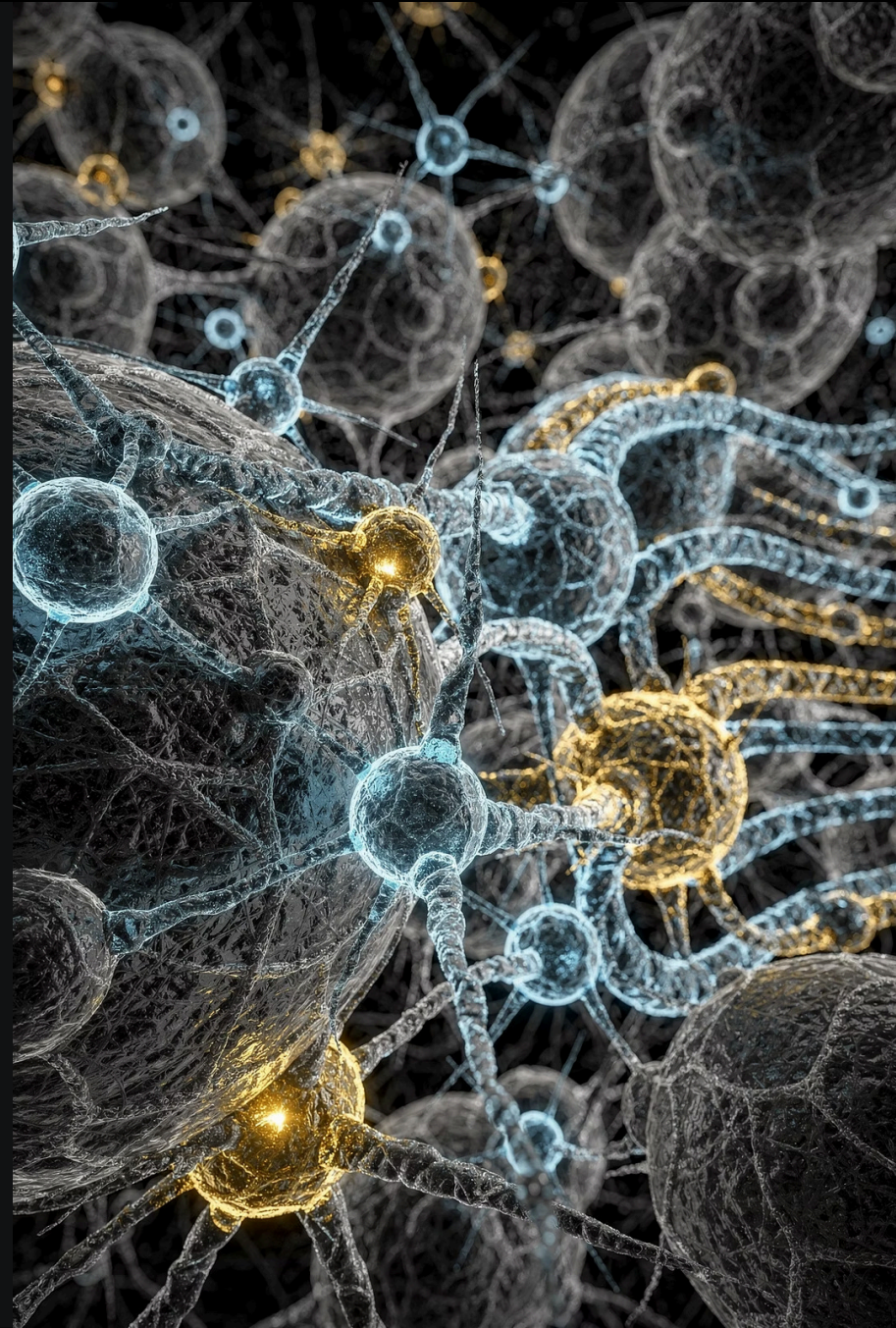
Histoloji: Hücrelerin İş Birliği Sanatı

Ders Sunumu

Teradigma



Histoloji Nedir?

Histoloji, canlı organizmaların mikroskobik anatomisini inceleyen bilim dalıdır.

Doku Organizasyonu

Hücrelerin dokuları, dokuların organları nasıl teşkil ettiği araştırılır

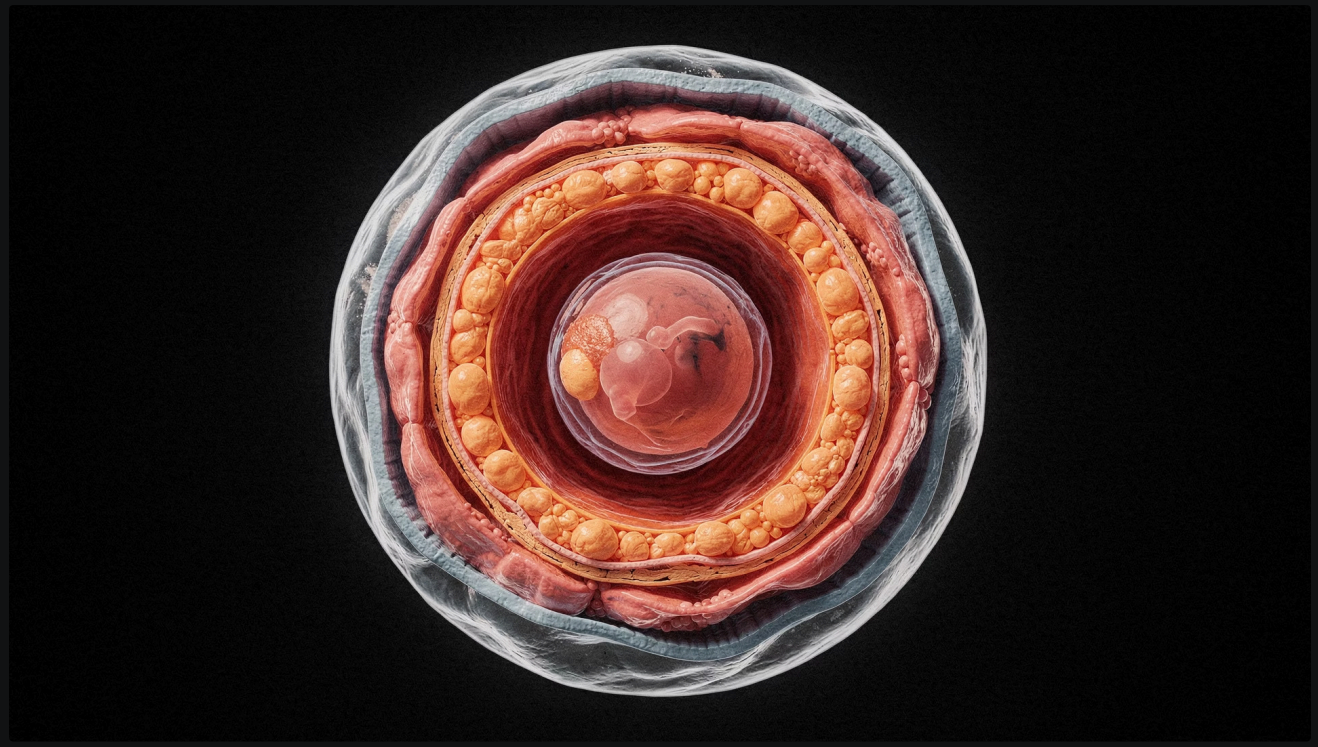
Mikroskobik Yapı

Hücresel yapı, hücreler arası ilişkiler ve moleküler mekanizmalar aydınlatılır

Sağlık ve Hastalık

Bir organizmanın fizyolojisi, sağlığı ve hastalık durumları bu mikroskobik düzene bağlıdır

Dokuların Embriyonik Kökeni: Gastrulasyon



Tüm dokuların kökeni, **gastrulasyon** süreciyle farklılaşan üç temel germ yaprağına dayanır.

Histogenez: Bu farklılaşmamış hücre katmanlarından yüzlerce özelleşmiş dokunun tertip edilme sürecidir. Her germ yaprağı belirli doku ve organ sistemlerinin öncüsü olarak görev yapar; bu kökensel ayrım, dokuların belirli bir soy hattını takip ederek, düzenli bir plan dahilinde ortaya çıktığını gösterir.

Ektoderm

Dış tabaka

Mezoderm

Orta tabaka

Endoderm

İç tabaka

Germ Yapraklarının Türevleri: Ektoderm

Yüzey Ektodermi Türevleri

- Epidermis, saç, tırnaklar
- Ağız ve burun boşluğunun epiteli
- Göz merceği, diş minesi

Nöral Tüp Türevleri

- Beyin, omurilik, motor nöronlar
- Retina, arka hipofiz

Nöral Krista Türevleri

- Periferik sinir sistemi
- Adrenal medulla, melanositler
- Yüz kıkırdakları

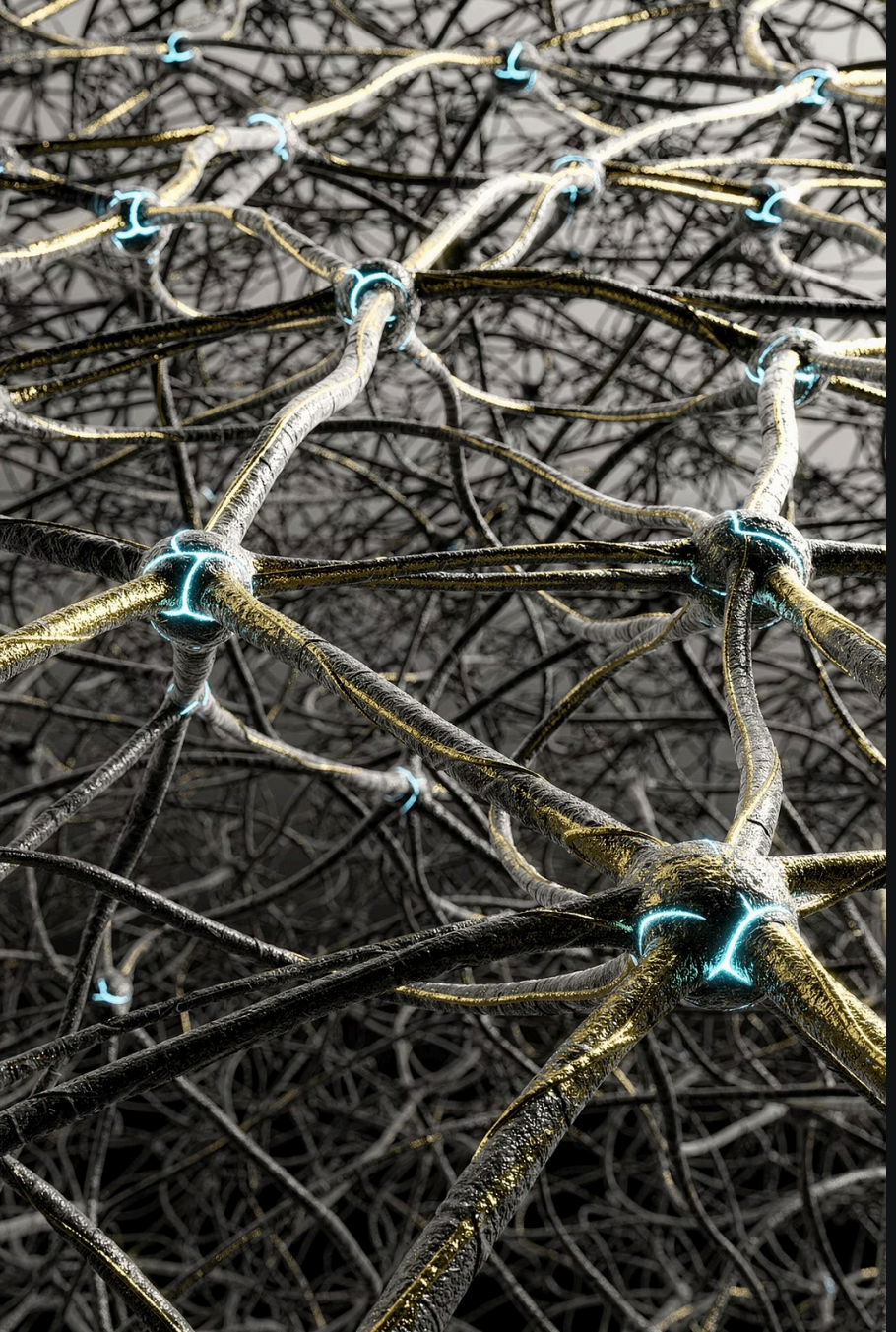
Germ Yapraklarının Türevleri: Mezoderm ve Endoderm

Mezoderm Türevleri

- Kas dokusu (düz, çizgili, kalp)
- Kemik, kıkırdak, bağ dokusunun tüm çeşitleri
- Dolaşım sistemi, kan hücreleri
- Böbrekler, üreme organları
- Derinin dermis tabakası

Endoderm Türevleri

- Sindirim ve solunum sisteminin epitel astarı
- Karaciğer, pankreas
- Tiroid, paratiroid, timus bezleri
- Mesane ve üretranın epitel astarı



Ekstraselüler Matriks (ECM): Canlı İskele

Hücreler, kendilerinin salgıladığı karmaşık bir molekül ağı olan **Ekstraselüler Matriks** içine yerleştirilmiştir.

Fiziksel Destek

ECM, dokuya fiziksel iskele ve mekanik destek sağlar

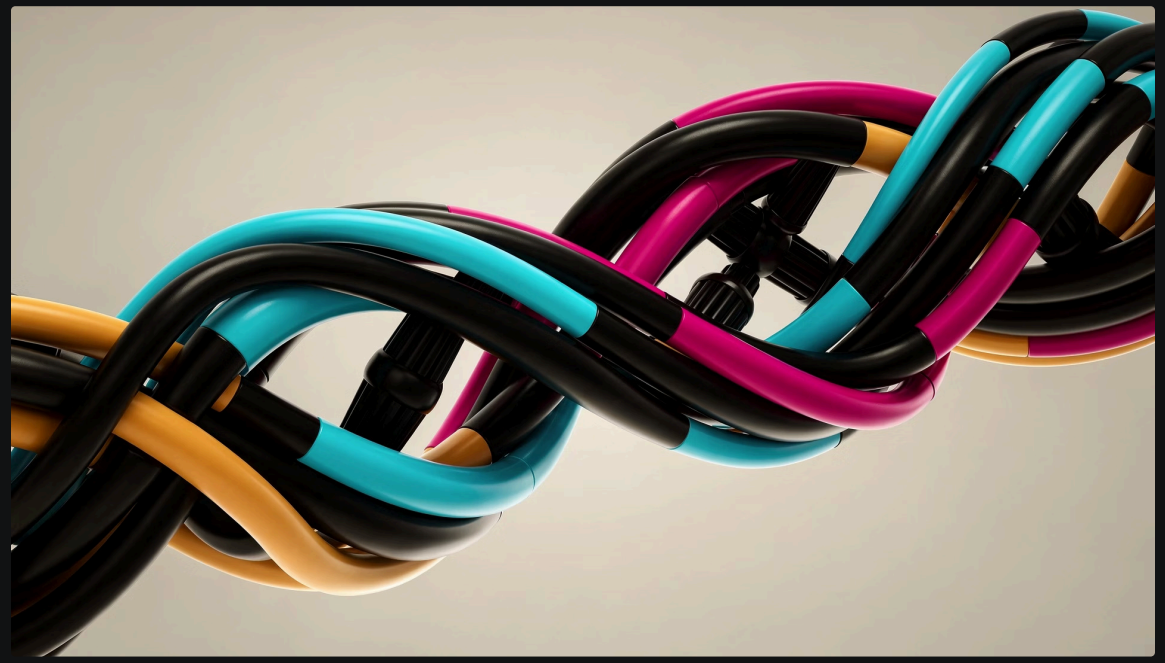
Hücre Düzenlemesi

Hücrelerin hayatta kalması, göç etmesi, çoğalması ve farklılaşması ECM tarafından düzenlenir

Üç Ana Bileşen

Fibröz proteinler, proteoglikanlar ve yapıştırıcı glikoproteinler

ECM Bileşenleri: Fibröz Proteinler



Kollajen

- Memelilerdeki toplam protein kütlesinin yaklaşık %30'unu oluşturur; en bol bulunan proteindir
- Sağa dönümlü üçlü sarmal (triple helix) yapısı, olağanüstü mekanik stabilite kazandırır
- Dokulara çekme mukavemeti sağlar

Elastin

Dokulara esneklik kazandırır; gerilme sonrası özgün biçimine döner

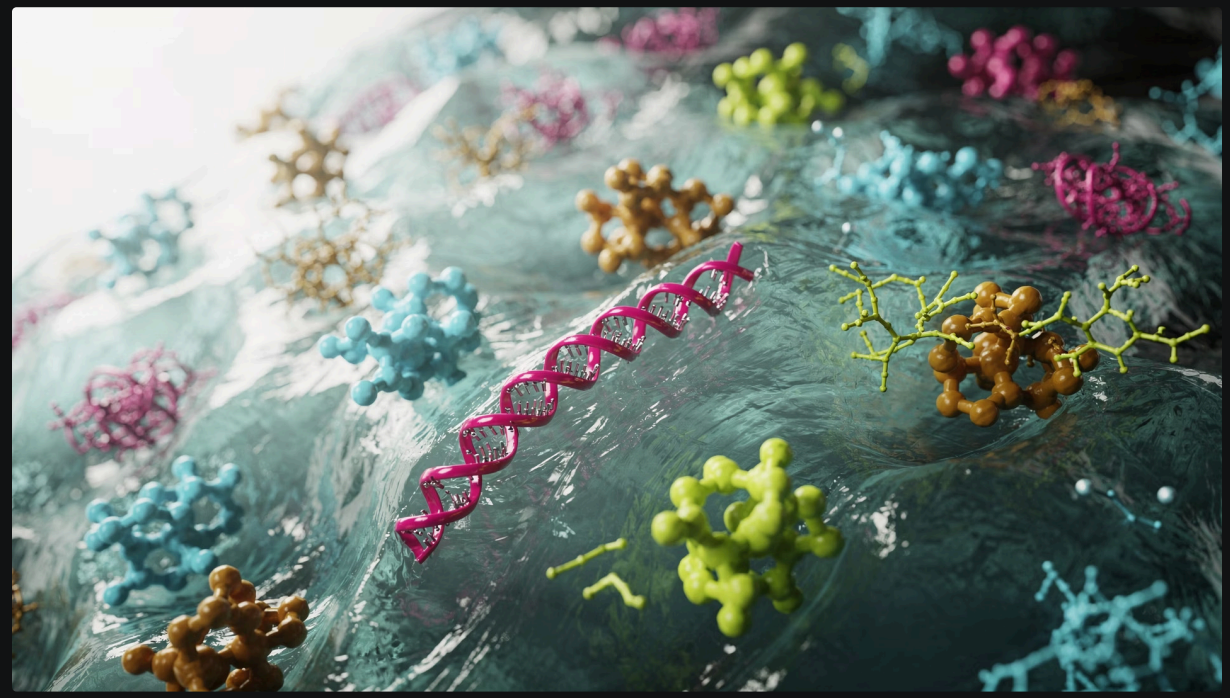
ECM Bileşenleri: Proteoglikanlar ve Yapıştırıcı Glikoproteinler

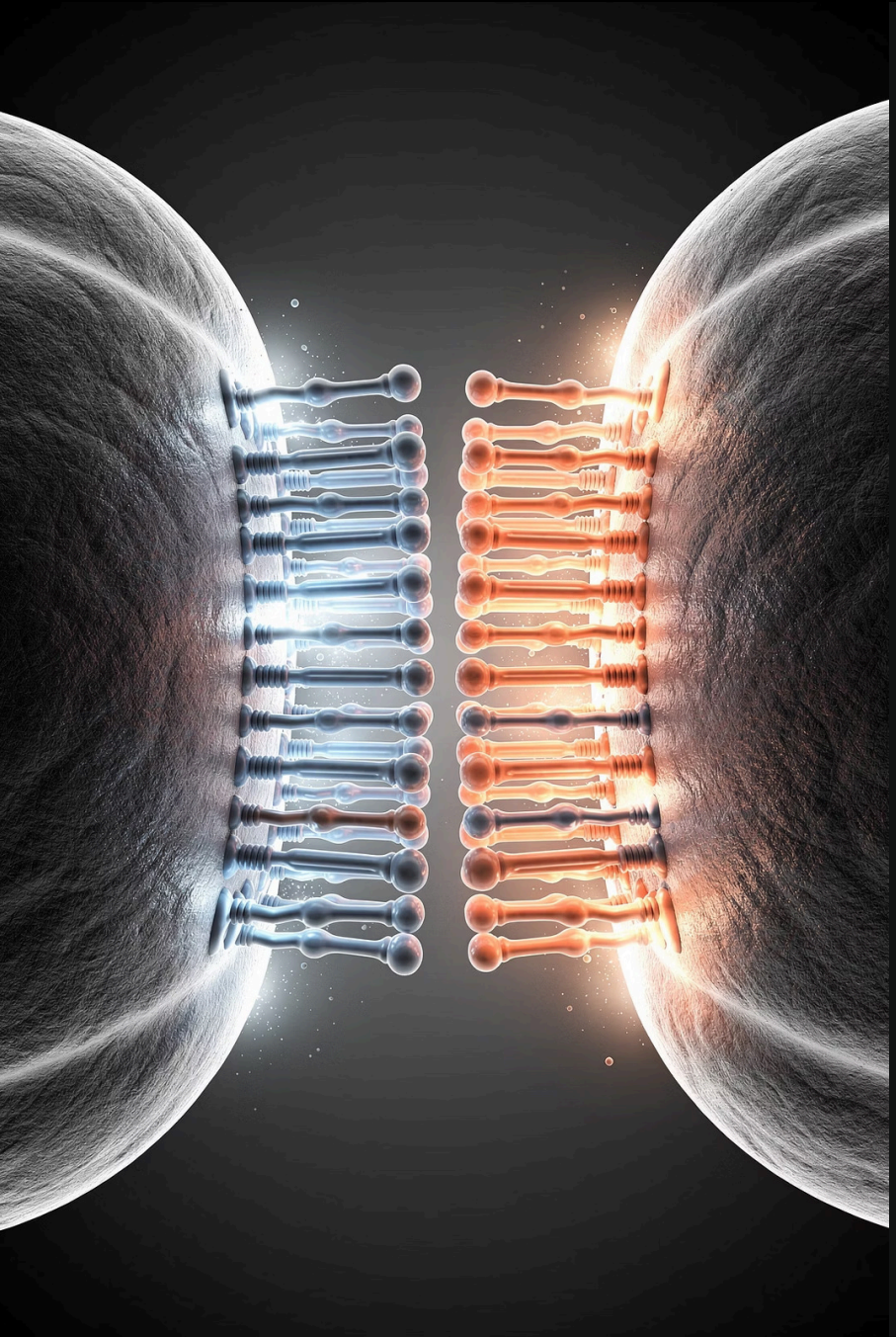
Proteoglikanlar ve GAG'lar

Su molekülleri bağlanarak jel benzeri, basınca dayanıklı bir "temel madde" (ground substance) oluşturulur

Fibronektin ve Laminin

- Hücreleri ECM'ye ve ECM bileşenlerini birbirine bağlayan yapıştırıcı glikoproteinlerdir
- Doku bütünlüğünün sağlanmasında temel rol üstlenirler





Hücre Adezyon Molekülleri (CAM'ler)

CAM'ler, hücrelerin birbirlerine ve ECM'ye tutunmasını sağlayan özel yüzey proteinleridir; adeta moleküler birer perçin gibi işlev görürler.

Embriyogenez

Doku gelişimi ve embriyonik organizasyonda kritik rol

Yara İyileşmesi

Hasarlı dokuların onarımında temel işlev

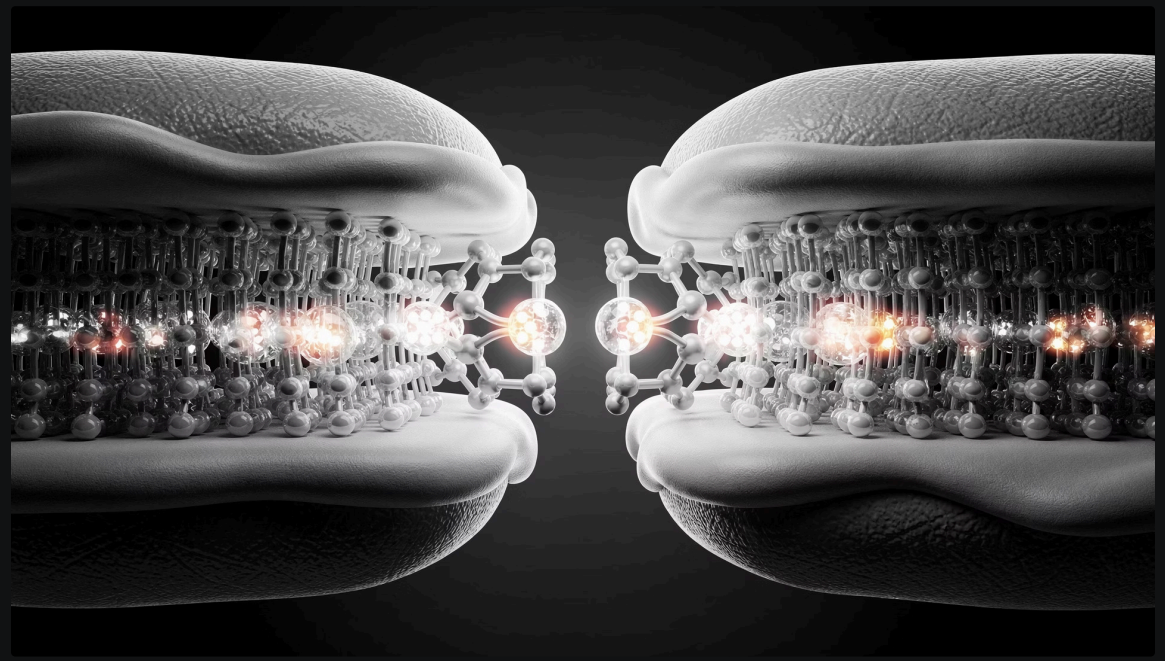
Doku Bütünlüğü

Yapısal bütünlüğün korunmasında sürekli görev

Dört Ana Aile

Kaderinler, İntegrinler, Selektinler, IgSF

CAM Aileleri: Kaderinler ve İntegrinler



Kaderinler

- Genellikle aynı tip hücreleri birbirine bağlar (homofilik etkileşim); kalsiyum iyonlarına bağımlı çalışır
- Epitel bütünlüğü ve embriyonik gelişimde temel rol oynar

İntegrinler

- Hücreleri ECM bileşenlerine (kollajen, laminin, fibronektin) bağlar
- Hem mekanik köprü kurar hem de dıştan içe ve içten dışa sinyal iletimini sağlar

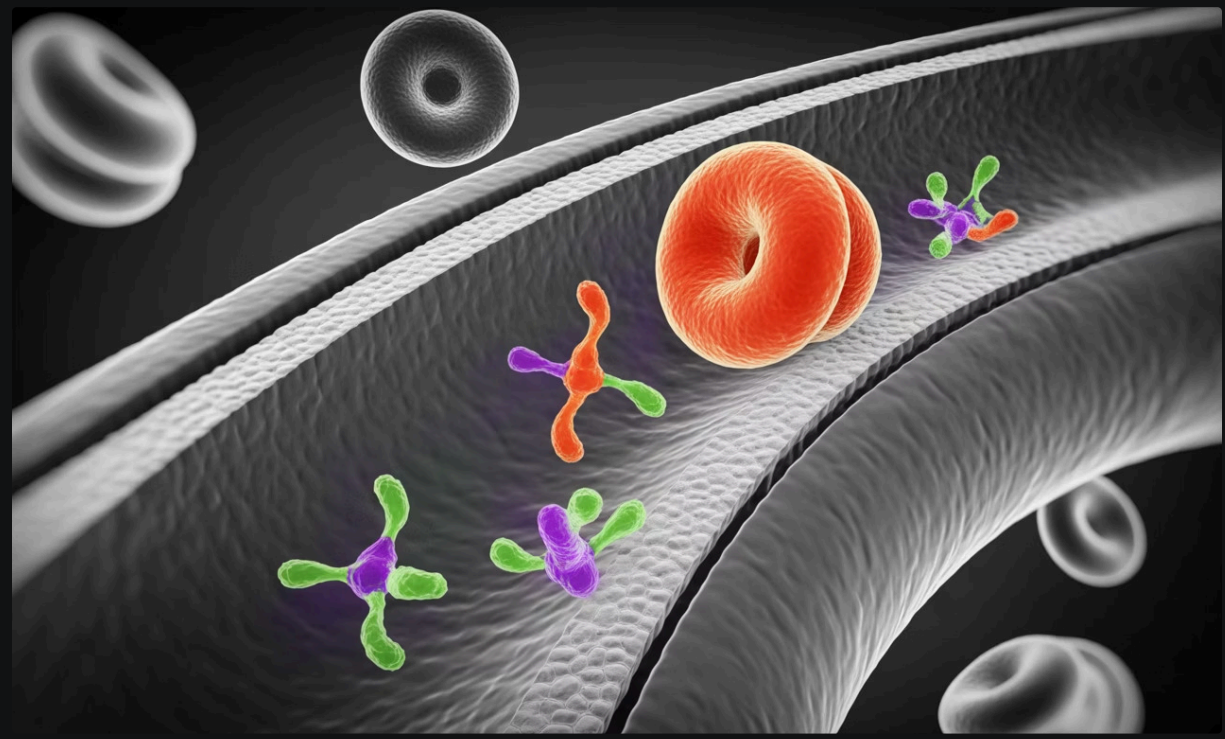
CAM Aileleri: Selektinler ve IgSF

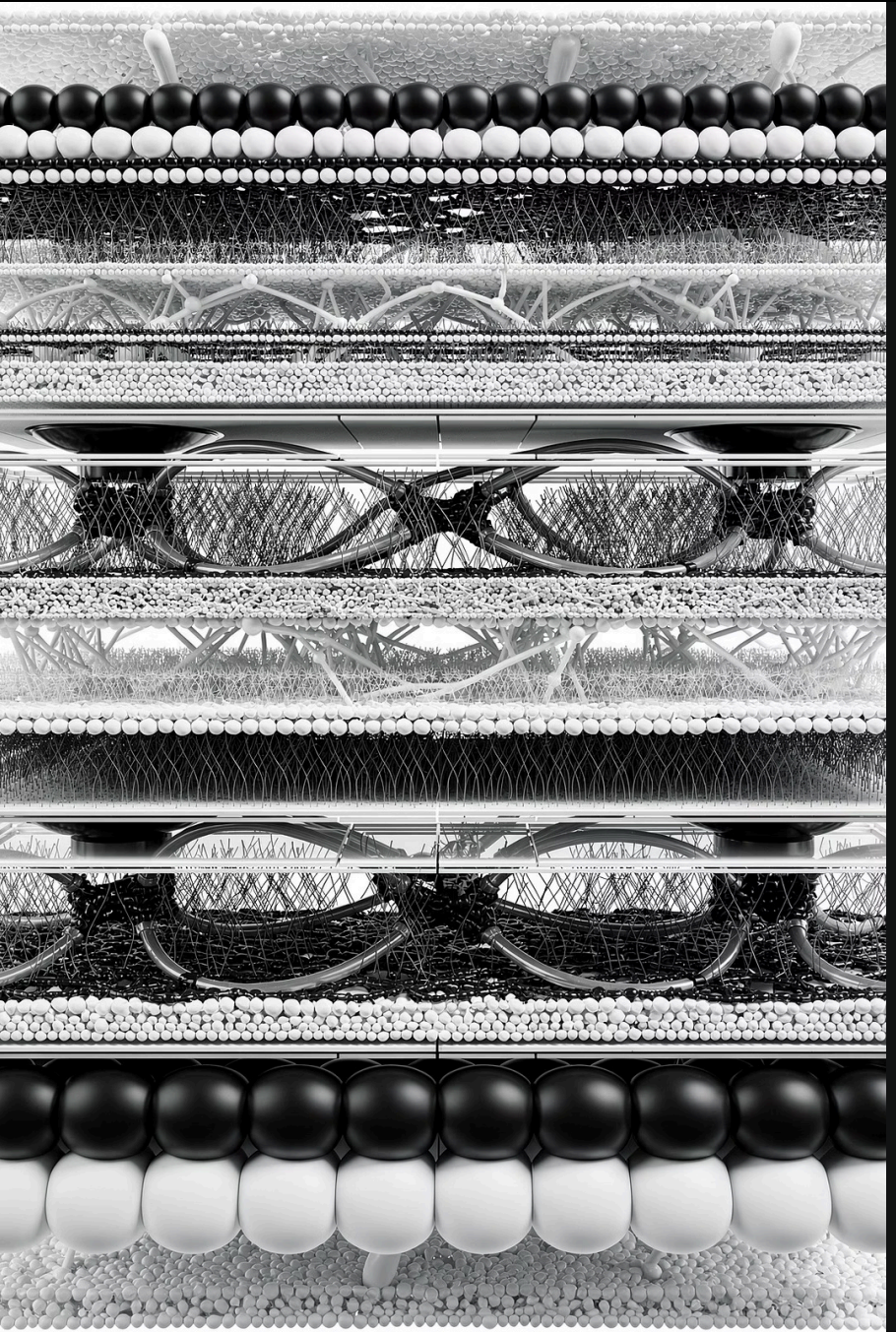
Selektinler

- Karbonhidrat yapılarına bağlanır
- Lökositlerin damar duvarına geçici tutunması gibi dinamik etkileşimlerde görevlidir

İmmünoglobulin Süper Ailesi (IgSF)

- NCAM gibi molekülleri içerir; kalsiyumdan bağımsız çalışır
- Sinir sistemi gelişimi, akson yönlenmesi ve sinaps oluşumunda önemlidir





Doku İnşasının Üç Katmanlı Sistemi

Doku oluşumu, birbiriyle eş zamanlı ve tam bir uyum içinde işleyen üç alt sistemin varlığına işaret eder.

1

Uzmanlaşmış Hücreler

Belirli bir soy hattından gelen uzmanlaşmış hücrelerin üretimi

2

ECM İnşası

Bu hücrelere hem yapısal hem bilgisel destek sunacak ECM'nin inşası

3

CAM Kenetlenmesi

Hücrelerin birbirine ve bu iskeleye CAM'lerle kenetlenerek nihai mimarinin oluşturulması

> Tuğlaların varlığı tek başına yeterli değildir; bu tuğlaları bir arada tutacak harç, kolonlar ve yüzey geometrisi de gereklidir.

Dört Temel Doku Tipine Genel Bakış

Tüm dokular dört ana kategoride sınıflandırılır: epitel, bağ, kas ve sinir dokusu. Temel ayrımlar hücresel düzen, ECM miktarı ve ana işlev üzerinden yapılır:

Epitel Dokusu

Sıkıca paketlenmiş tabakalar, çok az ECM, avasküler; örtme, koruma, salgılama

Bağ Dokusu

Dağınık hücreler, çok bol ECM; destekleme, bağlama, savunma

Kas Dokusu

Uzamış lif şeklinde hücreler, orta ECM; kasılma ve hareket

Sinir Dokusu

Hücre gövdesi ve uzun uzantılar, çok az ECM; bilgi iletimi ve koordinasyon

Epitel Dokusu: Temel Yapısal Özellikler

Epitel dokusu, vücudun hem dış yüzeyini hem de iç boşluklarını döşeyen dokudur.

Sıkı Tabakalar

Hücreler aralarında yok denecek kadar az hücreler arası madde bırakacak şekilde sıkıca tabakalar oluşturur

Bazal Lamina

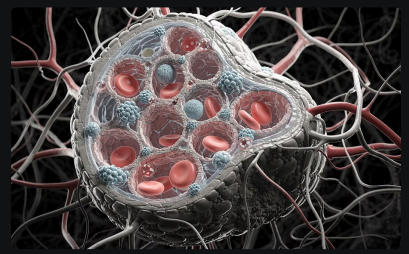
Tüm epitel dokular, altlarındaki bağ dokusundan **bazal lamina** adı verilen ince bir ECM tabakası ile ayrılır

Avasküler Yapı

Kan damarı içermez; beslenmesi altındaki bağ dokusundan difüzyon yoluyla sağlanır

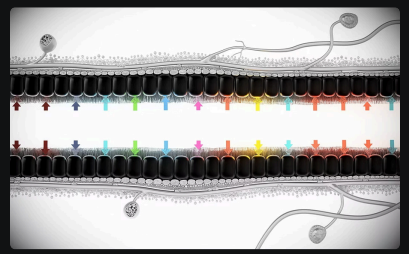
Örtü Epiteli: Tek Katlı Tipler

Madde alışverişinin hızlı olması gereken yerlerde tek katlı epitel tercih edilir.



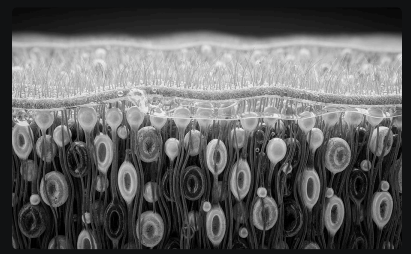
Tek Katlı Yassı Epitel

Akciğer alveollerinde ve endotelde; ince yapısı gaz ve besin difüzyonuna olanak tanır



Tek Katlı Kübik Epitel

Böbrek tübüllerinde; emilim ve salgılama için geniş bir sitoplazma hacmi sunar



Yalancı Çok Katlı Silyalı Epitel

Solunum yollarında; silyaları sayesinde mukus ve yabancı partiküller uzaklaştırılır

Örtü Epiteli: Çok Katlı ve Değişici Tipler

Mekanik strese maruz kalan yüzeyler çok katlı epitel ile korunur.

Çok Katlı Yassı Epitel

Deride (epidermis) ve yemek borusunda; alttaki katmanları koruyan dayanıklı bir bariyer oluşturulur

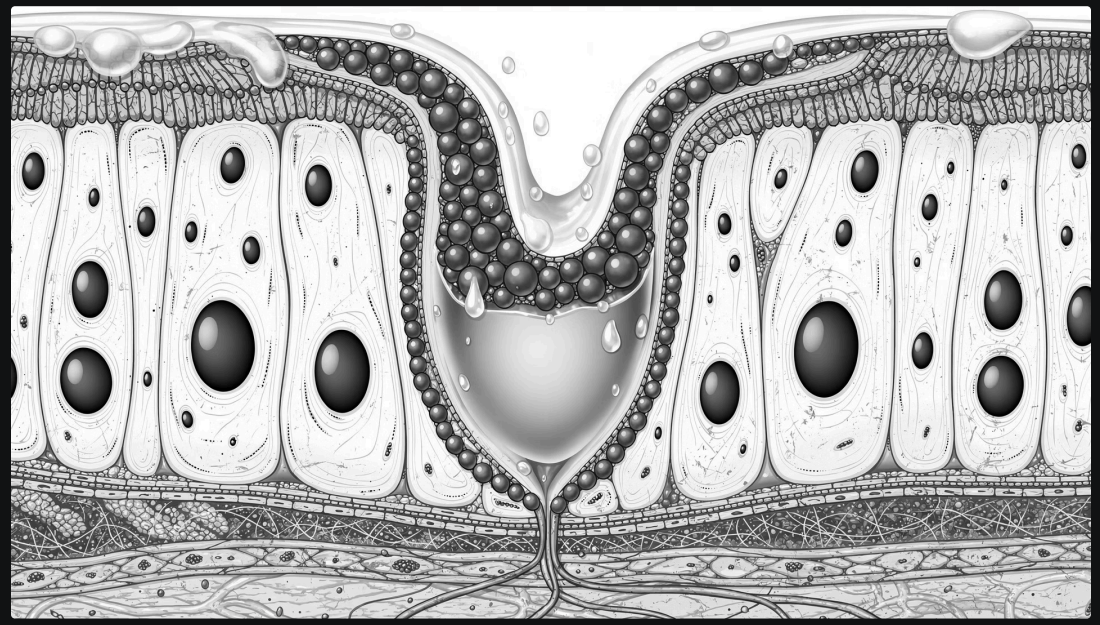
Çok Katlı Kübik / Silindirik Epitel

Bazı büyük bezlerin kanallarında görülür

Değişici (Transizyonel) Epitel

Mesanede; organın doluluk durumuna göre şekil değiştirerek gerilmeye uyum sağlar

Salgı (Bez) Epiteli



Belirli maddeleri üretip salgılamak üzere özelleşmiş epitel hücreleri bez yapılarını oluşturur.

Bez Hücreleri

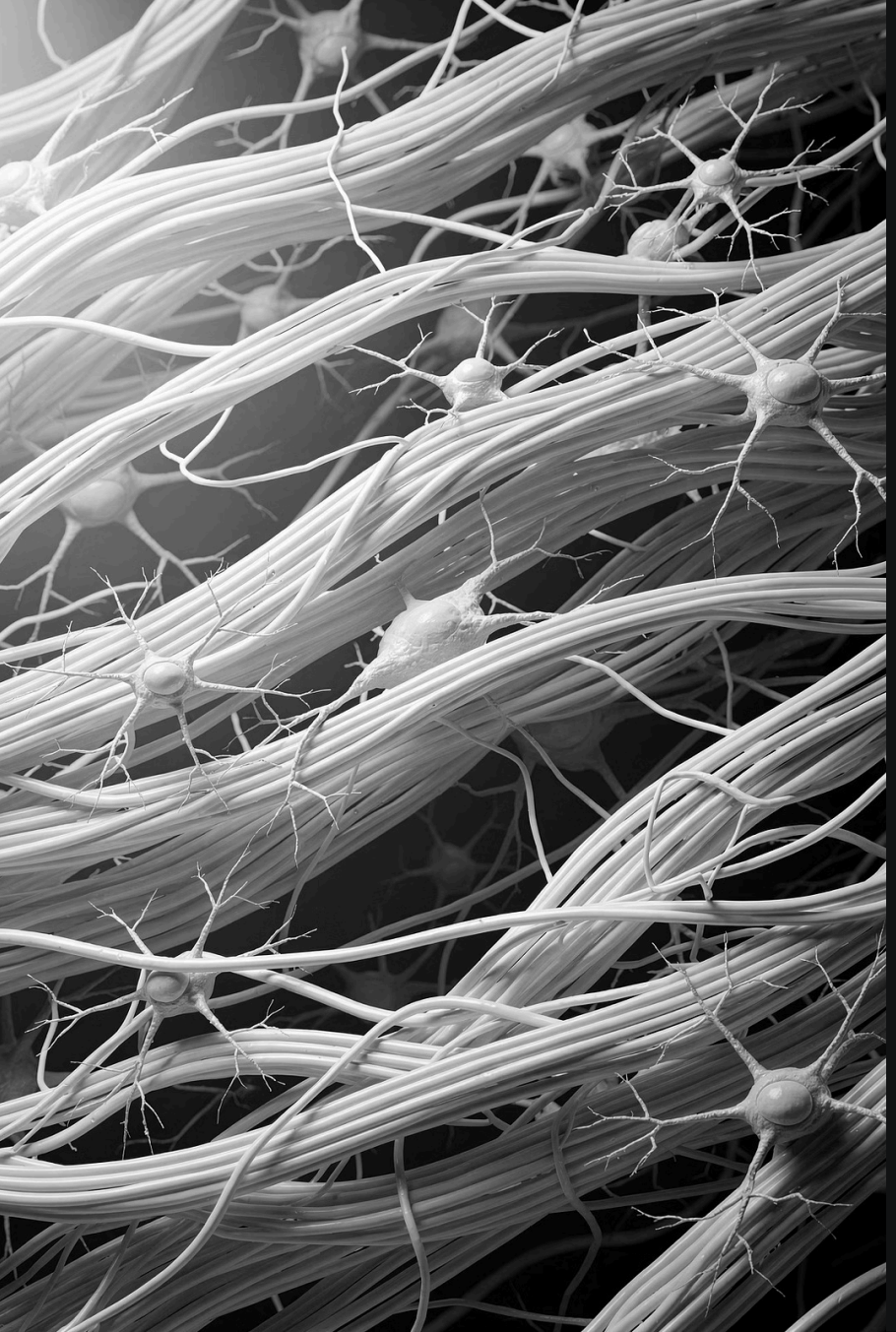
Tek başlarına çalışan bez hücreleri (örneğin bağırsaktaki goblet hücreleri) veya çok hücreli bezler (tükürük, ter, tiroid) tertip edilir

Ekzokrin Bezler

Salgılarını bir kanalla yüzeye veya boşluğa iletir

Endokrin Bezler

Salgılarını (hormon) doğrudan kan dolaşımına verir



Bağ Dokusu: Temel Özellikleri

Bağ dokusunun ana bileşeni hücreler değil, hücreler tarafından üretilen bol miktardaki **Ekstraselüler Matriks**tir.

En Yaygın Doku

Vücutta en yaygın bulunan doku tipidir

Yapısal Çerçeve

Diğer doku ve organların arasını doldurur; yapısal çerçeve sunar, birbirine bağlar

Savunma ve Destek

Metabolik destek sağlar ve savunma hücrelerini barındırır

Bağ Dokusu Hücreleri

Fibroblastlar

Bağ dokusunun en yaygın hücreleridir; ECM liflerini ve temel maddesini sentezler; yara onarımında kilit rol üstlenir

Makrofajlar

Fagositoz yoluyla bakteri, ölü hücreler ve yabancı partikülleri temizler

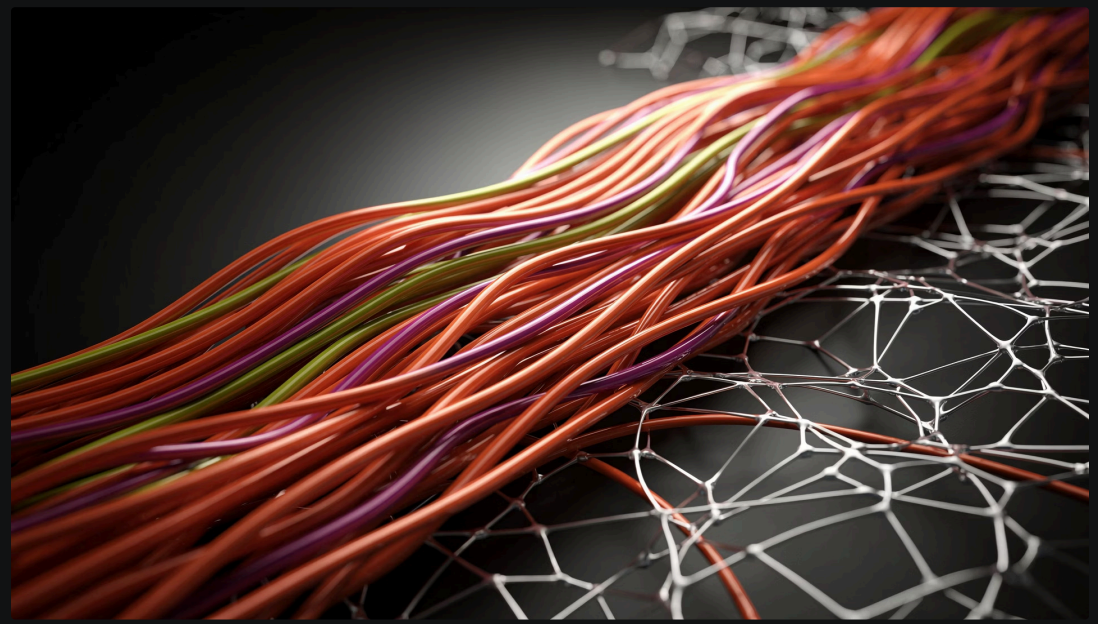
Mast Hücreleri

Heparin ve histamin içeren granüller salgılar; alerjik reaksiyonlarda ve iltihaplanmada damar geçirgenliğini düzenler

Diğer Hücreler

Antikor üreten plazma hücreleri, enerji depolayan yağ (adipoz) hücreleri, mezenkimal kök hücreler

Bağ Dokusu Lifleri



Kollajen Lifler

Çekme kuvvetine karşı yüksek dayanıklılık sağlar; tendon, ligament, kemik ve deride bolca bulunur

Elastik Lifler

Elastin proteininden oluşur; kan damarları, akciğerler ve deride esnekliği temin eder

Retiküler (Ağsı) Lifler

İnce kollajen liflerinden (Tip III kollajen) oluşur; karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğinin yumuşak iskeletini (stroma) oluşturur

Bağ Dokusu Alt Tipleri

Bağ dokusu, ECM bileşimine ve liflerin düzenlenmesine göre çeşitli alt tiplere ayrılır.

Gevşek Bağ Dokusu

Organları sarar ve damarlara eşlik eder

Sıkı Düzenli Bağ Dokusu

Tendon ve ligamentleri oluşturur

Sıkı Düzensiz Bağ Dokusu

Derinin dermis tabakasını oluşturur

Özelleşmiş Destek Dokuları

Kıkırdak ve kemik; sıvı bağ dokusu olarak kan da bu kategoride yer alır

Kas Dokusu: Kasılmanın Moleküler Temeli

Kas dokusu, kasılma (kontraksiyon) için özelleşmiş uzamış hücrelerden (miyosit/kas lifi) oluşur.

Miyofibril

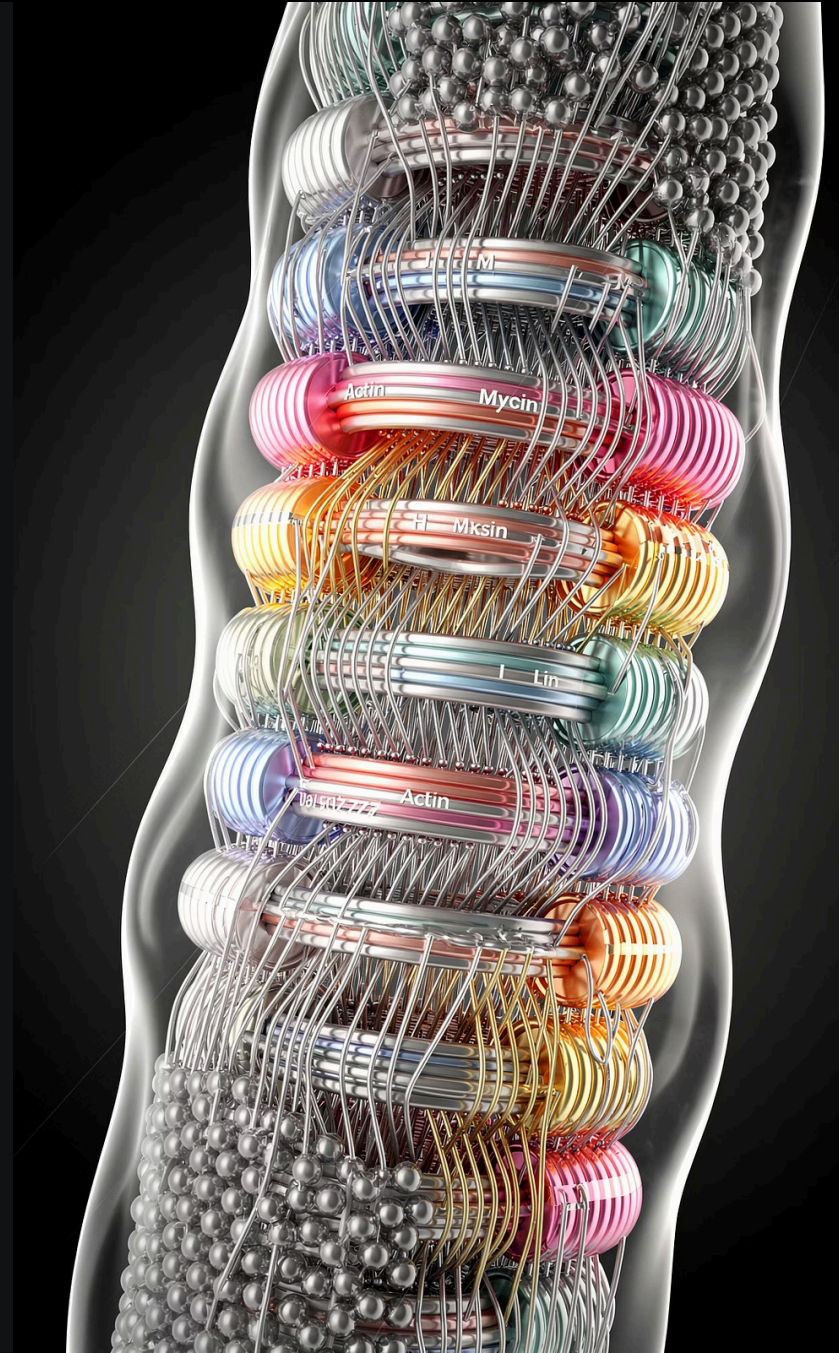
Kasılma kabiliyeti, sitoplazmasında (sarkoplazma) bulunan **miyofibril** adı verilen protein iplikçikleri sayesinde mümkün kılınmıştır

Özelleşmiş İsimlendirme

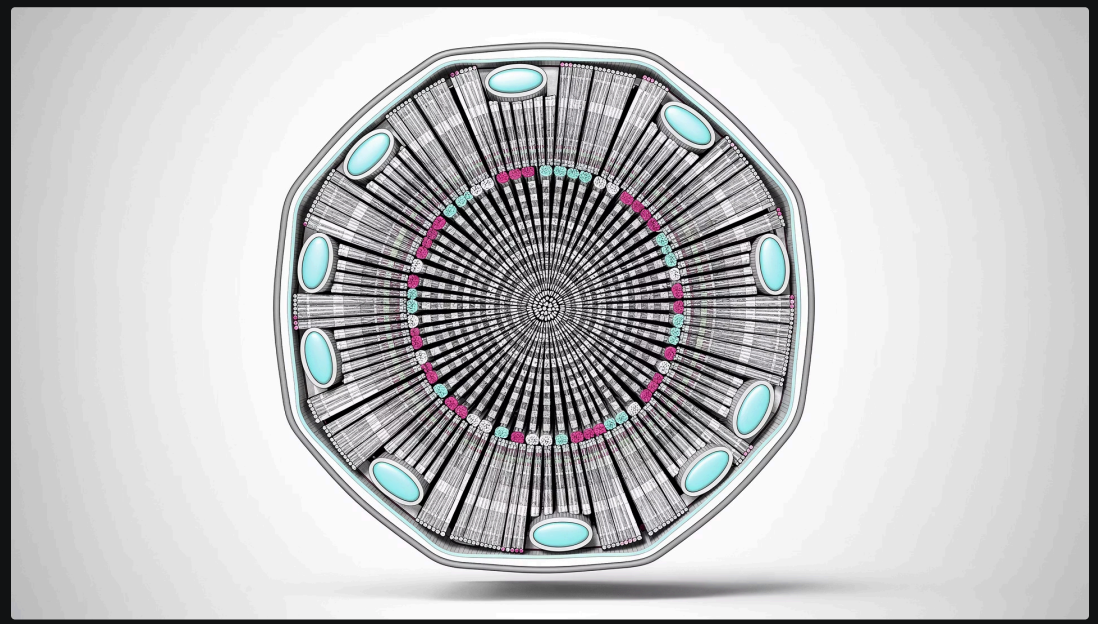
Hücre zarına **sarkolemma**, hücre geneline bu özelleşmiş isimler verilmesi dokuya özgü inşanın bir göstergesidir

Üç Tip Kas Dokusu

İskelet kası, kalp kası, düz kas



İskelet Kası



Kemiklere tendonlar aracılığıyla bağlanan ve istemli hareketleri sağlayan kas tipidir.

Hücre Yapısı

Hücreleri çok uzun, silindirik; çok sayıda çekirdek içerir; çekirdekler sarkolemmanın hemen altına yerleştirilmiştir

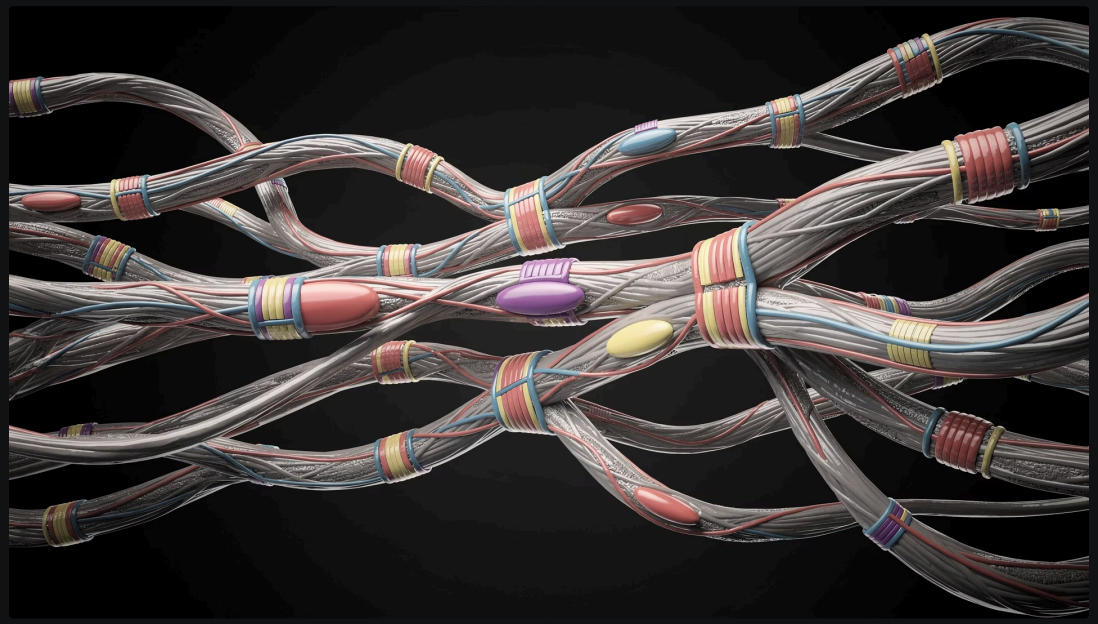
Enine Çizgilenme

Miyofibrillerin düzenli diziliminden kaynaklanan belirgin **enine çizgilenme** gösterir

Kasılma Özellikleri

Hızlı ve güçlü kasılır; ancak çabuk yorulur

Kalp Kası



Yalnızca kalbin duvarında (miyokard) bulunur; kalbin ritmik kasılmasını sağlar.

Hücre Yapısı

Hücreleri daha kısa, dallanmış; çekirdekler hücrenin merkezine yerleştirilmiştir

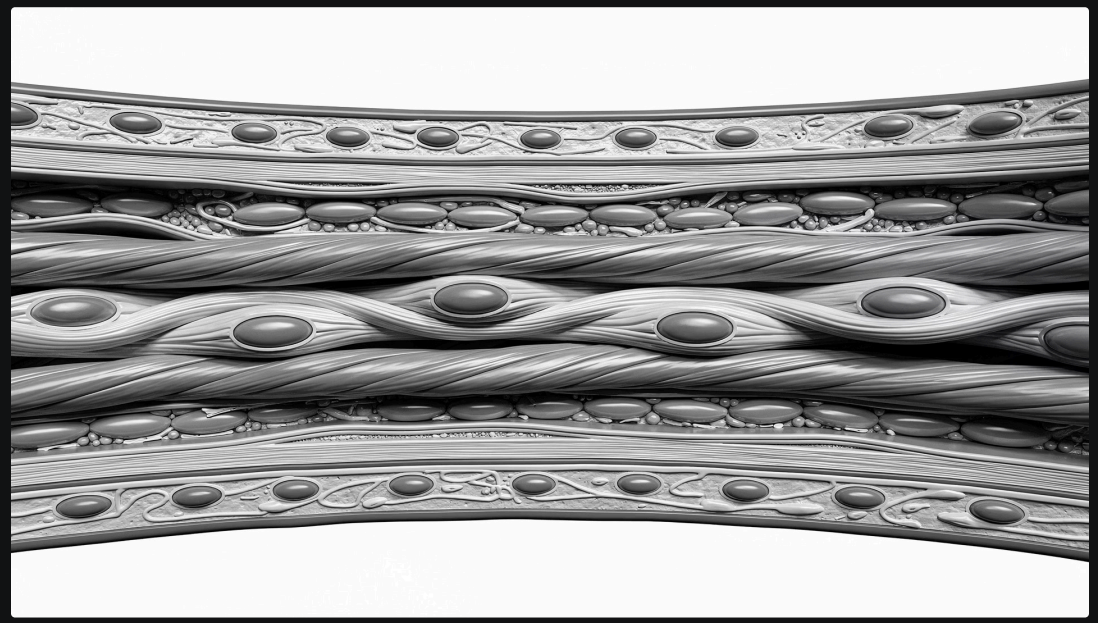
İnterkalat Diskler

Hücrelerin uç uca bağlandığı yerlerde hem mekanik bağlantı hem de elektriksel iletişimi sağlayan **interkalat disk** adı verilen özel yapılar bulunur

Kasılma Özellikleri

Kasılma istemsiz, güçlü, ritmik ve yorulmaz biçimde sürdürülür

Düz Kas



İç organların ve kan damarlarının duvarlarında konumlandırılmış kas tipidir.

Hücre Yapısı

Hücreleri mekik şeklinde, iki ucu sivri, tek çekirdekli; çekirdek hücrenin en geniş orta kısmına yerleştirilmiştir

Çizgilenme Yok

Miyofibrillerin düzenli dizilim göstermemesi nedeniyle **çizgilenme görülmez**

Kasılma Özellikleri

Kasılması yavaş, uzun süreli ve istemsizdir

Sarkomer: Kasılmanın İşlevsel Birimi

Çizgili kaslardaki kasılmanın temel işlevsel birimi **sarkomer**dir; iki Z çizgisi arasında kalan miyofibril bölümüdür.

Kalın Filamentler

Miyozin filamentleri

İnce Filamentler

Aktin filamentleri

Bantlar

A bandı (koyu; hem aktin hem miyozin), I bandı (açık; yalnızca aktin), Z çizgisi bu düzenli dizilimin yansımasıdır

Kayan İplikler Modeli

Kasılma, miyozin ve aktin filamentlerinin birbirine göre kaymasıyla gerçekleşir. Sinir uyarısı geldiğinde, miyozin filamentlerinin baş kısımları ATP'den elde edilen enerjiyle aktin filamentlerine bağlanır ve onları sarkomerin merkezine doğru çeker. Z çizgileri birbirine yaklaşır; I bandı ve H bandı daralır; sarkomer kısalır. Milyonlarca sarkomerin eş zamanlı kısalması tüm kasın kasılmasını sağlar.

Sinir Dokusu: İki Temel Hücre Tipi

Sinir dokusu, organizmanın iç ve dış çevresinden gelen bilgileri işleyen ve koordineli yanıt oluşmasını sağlayan son derece özelleşmiş bir dokudur.

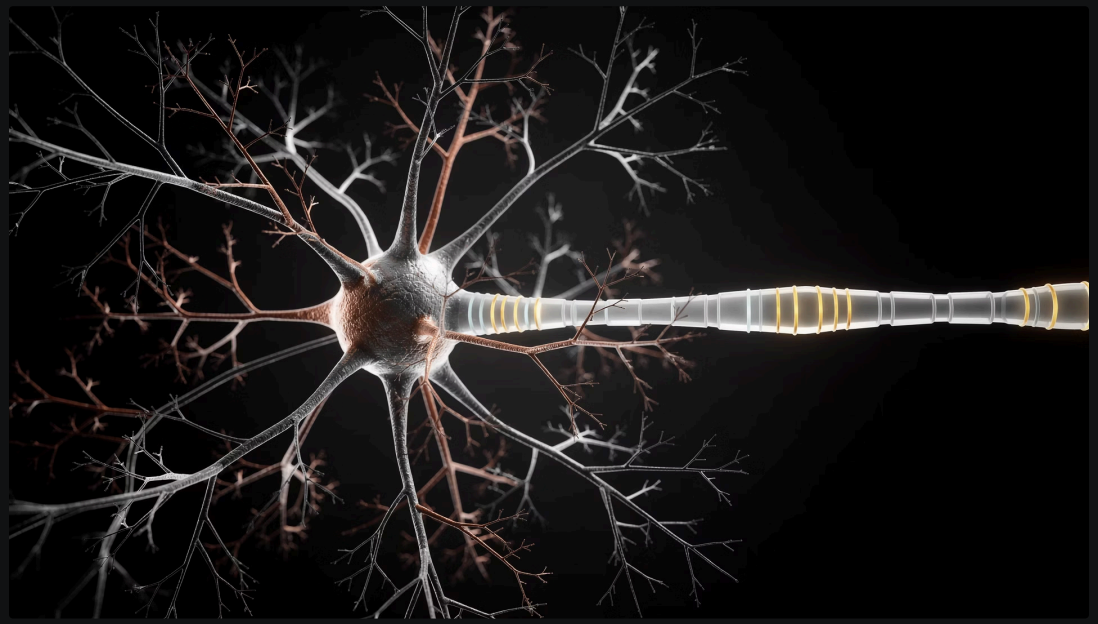
Nöronlar

İmpuls (uyartı) adı verilen elektrokimyasal sinyalleri üreten ve ileten temel işlevsel birimler

Nöroglia (Glia) Hücreleri

Nöronlardan sayıca çok daha fazla bulunan destek hücreleri; impuls iletmezler, ancak nöronların işlev görebileceği ortamı hazırlarlar

Nöronun Yapısı



Tipik bir nöron üç ana bölümden oluşturulmuştur.

Hücre Gövdesi (Soma)

Nöronun metabolik merkezidir; çekirdek ve temel organeller burada bulunur; sentrozom bulunmadığından olgunlaşmış nöronlar genellikle bölünme yeteneklerini yitirir

Dendritler

Kısa, dallanmış uzantılar; diğer nöronlardan gelen sinyalleri hücre gövdesine iletir

Akson

Tek ve uzun uzantı; impulsu diğer hücrelere taşır; impuls iletim yönü dendritten aksona doğru olacak şekilde düzenlenmiştir

Glia Hücreleri ve Görevleri

Yapısal Destek

Nöronların etrafı sarılarak sinir dokusuna fiziksel çerçeve sağlanır

Miyelin Kılıf

Oligodendrositler (merkezi sinir sistemi) ve Schwann hücreleri (çevresel sinir sistemi) aksonları yağlı miyelin kılıfla sarar; bu kılıf elektriksel yalıtım sağlar ve impuls iletim hızını kat kat artırır

Savunma ve Bariyer

Mikroglia fagositoz yoluyla hasarlı nöronları temizler; astrositler kan-beyin bariyerinin oluşumuna katılır

Güncel Araştırma: Organoidler ve Kendi Kendine Organizasyon

Son on yılın en dikkat çekici bulgularından biri **organoid** teknolojisidir.

Kök Hücre Organizasyonu

Uygun ECM ortamı ve kimyasal sinyal molekülleri sağlandığında, kök hücreler dışarıdan bir müdahale olmaksızın kendiliğinden minyatür organ benzeri yapılar oluştururlar

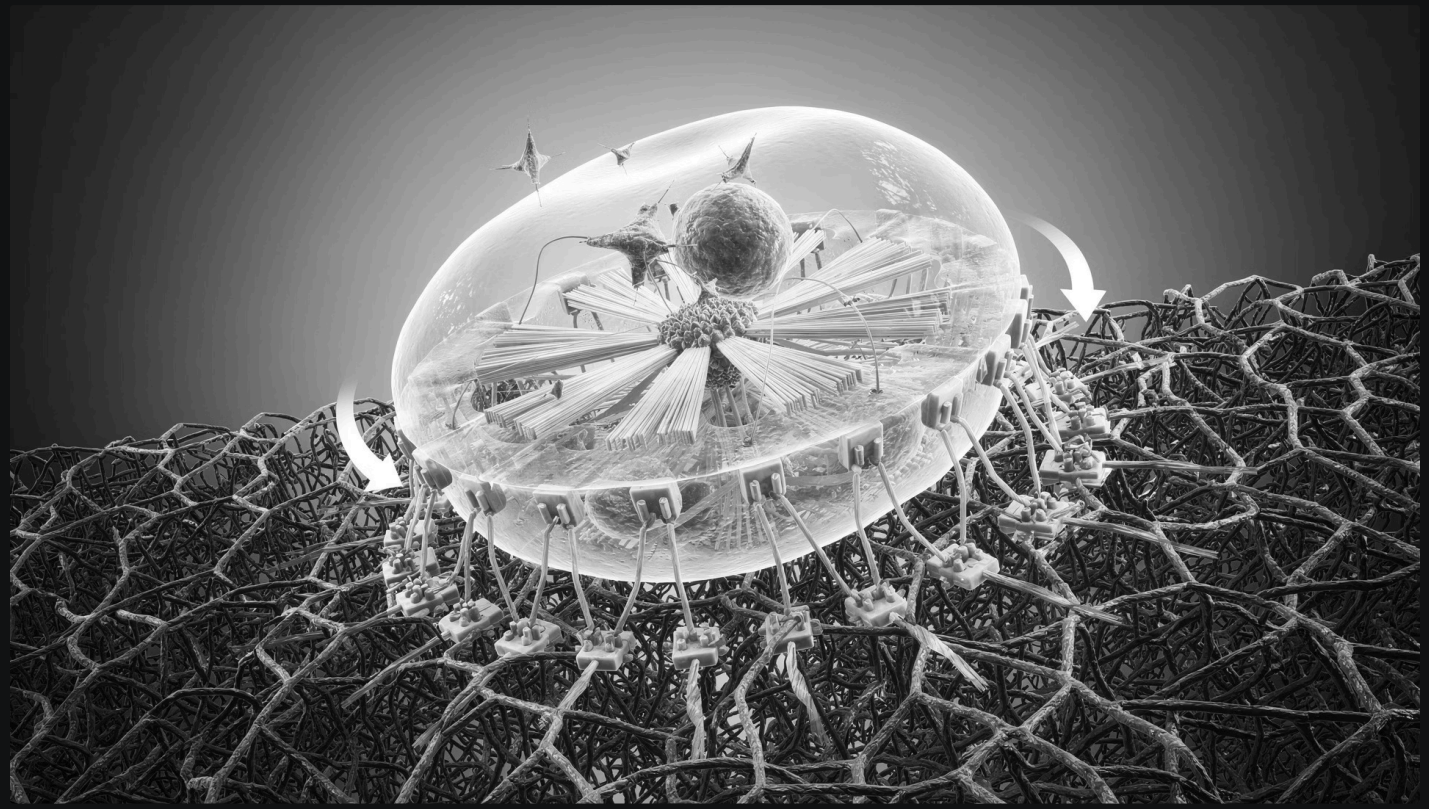
Kendi Kendine Organizasyon

Bu süreç **kendi kendine organizasyon (self-organization)** olarak tanımlanır: bileşenler, aralarındaki lokal etkileşim kurallarını izleyerek daha üst düzeyde karmaşık bir yapının ortaya çıkmasını (emergence) sağlarlar

Dağıtık Bilgi

Bu bulgu, doku oluşturma bilgisinin yalnızca genetik kodda değil, hücrelerin kendilerinde ve aralarındaki etkileşim kurallarında da dağıtık biçimde bulunduğunu düşündürmektedir

Güncel Araştırma: Mekanotransdüksiyon



Hücrelerin yalnızca kimyasal sinyallere değil, fiziksel ortamın mekanik özelliklerine de duyarlı olduğu ortaya konmuştur.

Mekanotransdüksiyon

Hücrelerin ECM sertliğini, gerilmeyi, sıkışmayı veya akışkan basıncını algılayıp biyokimyasal sinyallere dönüştürme yeteneğidir

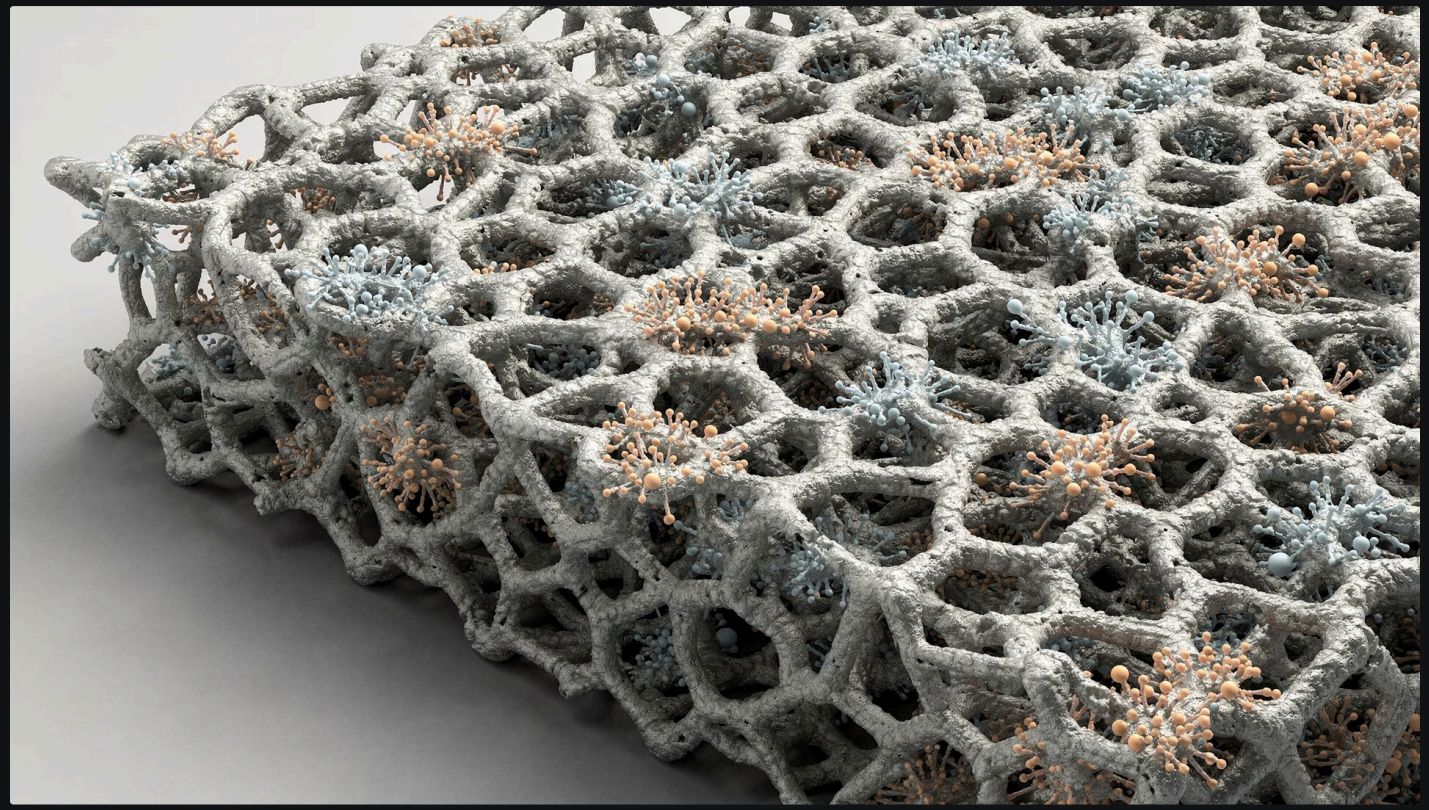
Farklılaşma Kararı

Bir kök hücrenin kemik hücresine mi yoksa yağ hücresine mi farklılaştırılacağı, içinde büyüdüğü matriksin sertliğiyle ilişkilidir

İntegrinlerin Rolü

İntegrinler bu süreçte mekanik sensörler olarak görev yapar; fiziksel değişiklikler hücre içi sinyal yollarına iletilir

Güncel Araştırma: Doku Mühendisliğinde Biyo-Taklit



Doku mühendisliği stratejileri, doku inşasındaki hassas tasarım prensiplerini taklit etmeye dayanır.

Biyobozunur İskeleler (Scaffolds)

Hücrelerin tutunup çoğalabileceği üç boyutlu, gözenekli iskeleler; büyüme faktörlerini kontrollü salarak hücre davranışını yönlendiren "akıllı" biyomalzemelere dönüştürülmektedir

Kendiliğinden Montajlanan Peptidler

Belirli amino asit dizilerine sahip peptid-amfifil moleküllerin uygun koşullarda ECM'deki kollajen liflerini taklit eden nanolifler ve hidrojel ağları oluşturdukları gösterilmiştir

Doku Bilgisinin Dağıtık Yapısı

Güncel bulgular, doku oluşumu hakkındaki statik "genetik program" anlayışının eksik olduğunu ortaya koymaktadır. Doku oluşumunu ve devamlılığını sağlayan bilgi dört katmanda dağıtılmıştır:

Genetik Programlar

DNA'da kodlanmış temel biyolojik talimatlar

Hücreler Arası Sinyal Ağları

Hücreler arasındaki dinamik kimyasal iletişim

ECM'nin Özellikleri

Kimyasal ve mekanik bilgi ortamı

Fiziksel Durum

Dokunun anlık fiziksel durumu

Bir doku, bu çok katmanlı ve geri beslemeli bilgi ağının anlık ve sürekli işleyişiyle varlığını sürdüren canlı bir yapıdır.

Nizam, Gaye ve Sanat: Moleküler Düzey

Dokuların her bileşeni, belirli bir gayeye hizmet edecek şekilde biçimlendirilmiştir.

Kollajenin Üçlü Sarmal Yapısı

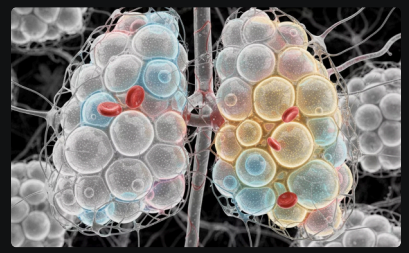
Tendon gibi sürekli gerilime maruz kalan doku için mükemmel çekme mukavemeti kazandırır; bu yapı-işlev uyumu tesadüfle açıklanamaz

İntegrin Moleküllerinin İkili Gayesi

Hem hücre iskeletine hem de dış matrikse bağlanacak bölgelere sahip olacak şekilde düzenlenmiştir; hem mekanik bütünlük hem de sinyal iletimi gibi ikili bir gayeye eş zamanlı hizmet eder

Cansız ve şuursuz atomların bu hassas yapı-işlev uyumunu planlaması ve inşa etmesi mümkün müdür?

Nizam, Gaye ve Sanat: Makro Düzey



Akciğer Alveolleri

Tek katlı yassı epitel, gaz alışverişini en verimli kılmak için olabilecek en ince yapıda düzenlenmiştir

Kemik Mimarisi

Hem destek sağlayacak kadar sert hem de hareketi kolaylaştıracak kadar hafif olması için kompakt ve süngerimsi tabakaların iç içe geçirildiği bir mimariyle inşa edilmiştir

Sinir Dokusu Ağı

Milyarlarca nöron ve trilyonlarca sinaps bağlantısından oluşan şaşırtıcı bir ağ şeklinde tertip edilmiştir

Nedenselliğin Doğru Atfedilmesi

Bilimsel literatürde yaygın olan bazı ifadeler, fail ile vasıtayı karıştırma riski taşır.

Açıklama Kısayolları

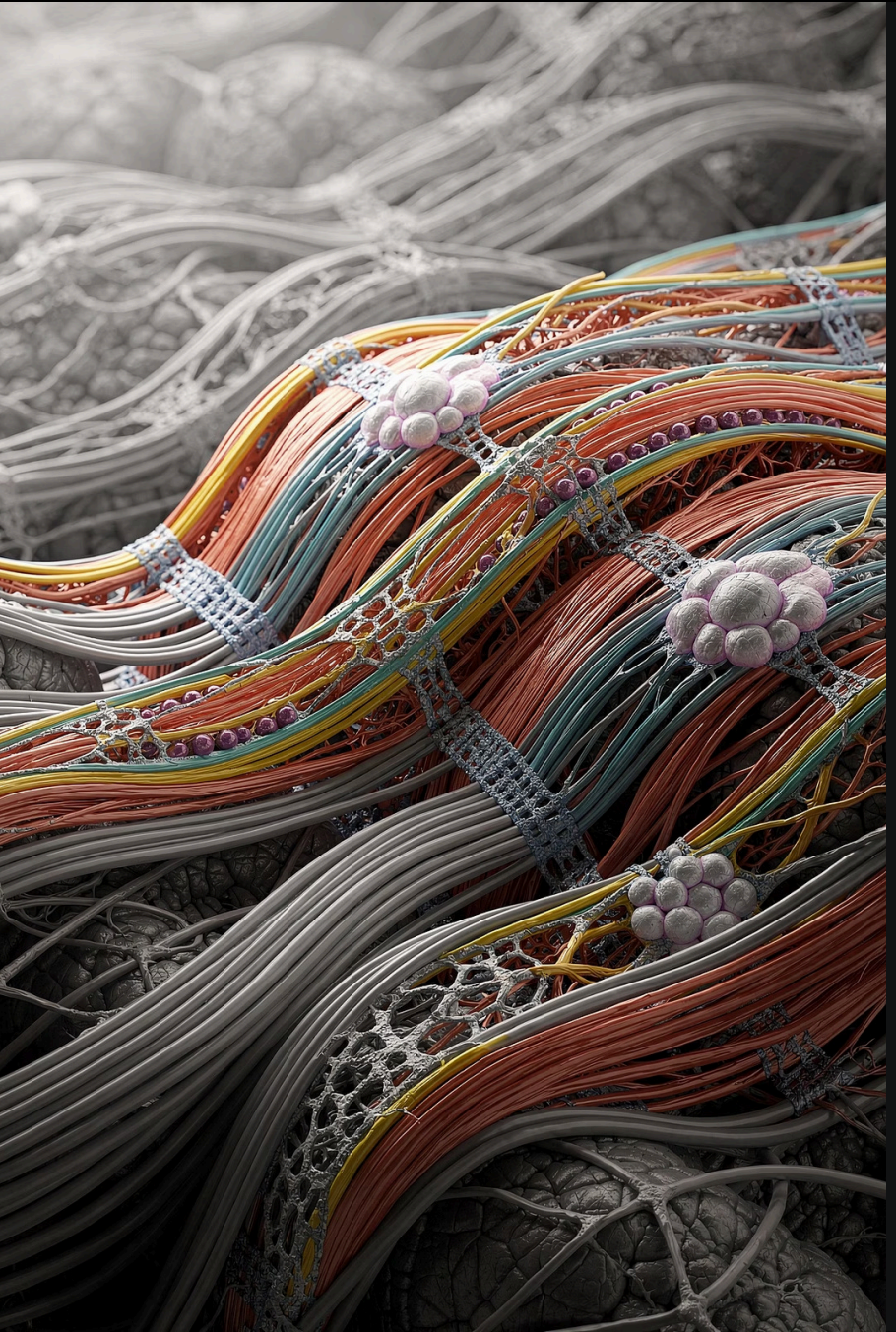
"Genler dokunun oluşumunu yönetti" veya "hücreler farklılaşmaya karar verdi" gibi ifadeler, birer açıklama kısayoludur; bu unsurlar irade ve şuur sahibi failler değil, işleyen bir düzenin parçaları ve vasıtalarıdır

Doğa Kanunları

"Doğa kanunları" da evrende gözlemlenen düzenli işleyişin birer tanımıdır; bu işleyişi yapan failler değildir; kanunlar bir kullanım kılavuzu gibidir, kılavuzun kendisi işi yapmaz

Hücre "Kararı" Değil, Sinyal Entegrasyonu

Bir hücre "karar vermez"; iç ve dış çevreden gelen sinyallerin entegrasyonu sonucunda belirli gen ekspresyon programları aktive edilir



Hammadde ve Sanat Ayrımı

Dokuların temel hammaddesi, cansız ve şuursuz atomlardır; ancak bu hammaddeden inşa edilen bütünün özellikleri, parçaların hiçbirinde bulunmaz.

Kalp Dokusu

Kasılma yeteneği olmayan protein moleküllerinden, ritmik biçimde kasılıp kanı pompalayan **kalp dokusu** inşa edilmiştir

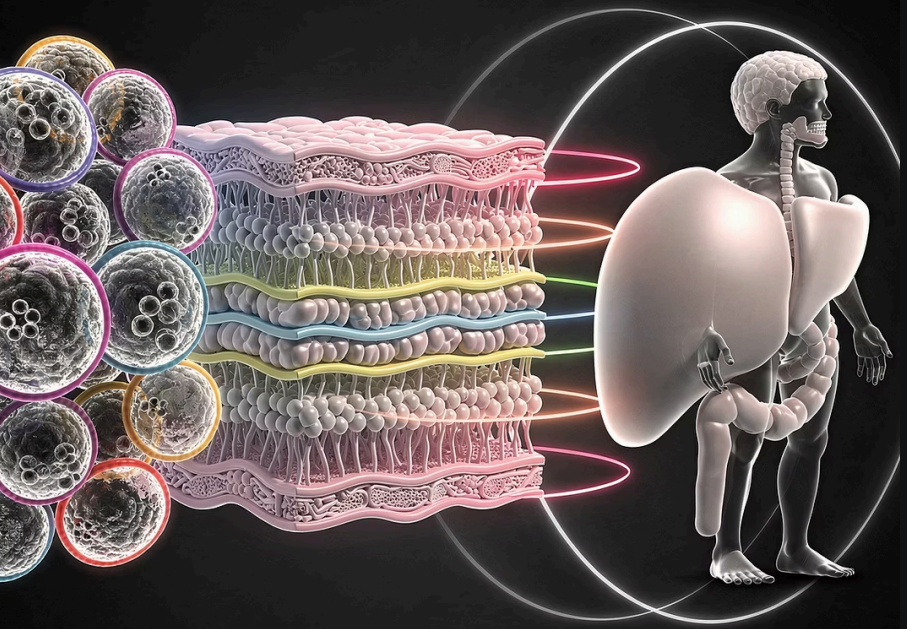
Sinir Dokusu

Hissetmeyen, düşünmeyen tek tek nöronlardan, acıyı, hafızayı ve bilinci işleyen **sinir dokusu** tertip edilmiştir

Deri Dokusu

Tek başlarına bariyer oluşturamayan epitel hücrelerinden ve cansız liflerden, kendini onaran ve sıcaklığı düzenleyen **deri dokusu** meydana getirilmiştir

Hammaddede bulunmayan bu üst düzey özellikler bütüne nereden ve nasıl eklenmiştir?



Sentez: Hücrelerden Dokulara, Tesadüften Tasarıma

Bu derste işlenen her düzey, birbirini tamamlayan bir bütünün parçalarıdır.

Kökensel Plan ve İşlevsel Mimari

Germ yapraklarından organ sistemlerine uzanan kökensel plan; ECM'nin mekanik ve kimyasal bilgi ortamı; CAM'lerin hassas kenetleme sistemi; kasılmadan bilgi işlemeye uzanan işlevsel mimari — bunların her biri, ilim, irade ve kudret gerektiren bir inşa faaliyetine işaret eder

Çok Katmanlı Bilgi Sistemi

Organoid çalışmaları ve mekanotransdüksiyon bulguları, doku bilgisinin DNA'nın ötesinde çok katmanlı bir sisteme dağıtıldığını göstermektedir

Bilim ve "Neden" Sorusu

Bilim "nasıl" sorusuna cevap üretirken, incelenen her mekanizma "neden" sorusunu daha belirgin hale getirmektedir